

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

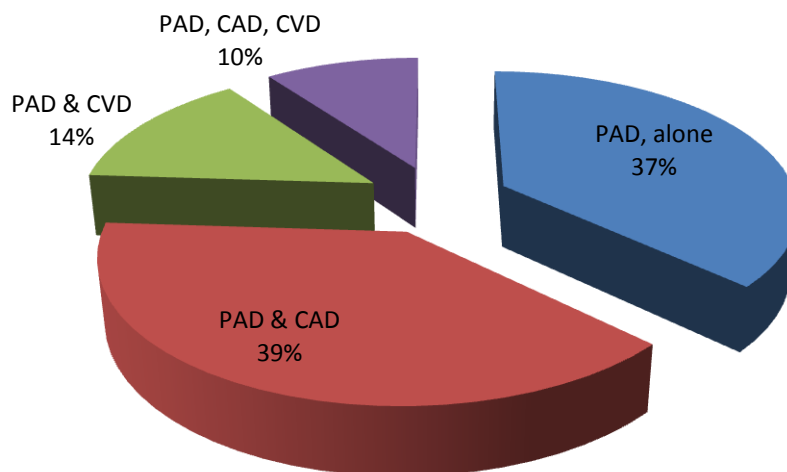
#### **2.1 Penyakit Arteri Perifer**

##### **2.1.1 Definisi PAP**

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah gangguan suplai darah ke ekstremitas atas atau bawah karena obstruksi. Mayoritas obstruksi disebabkan oleh aterosklerosis, namun dapat juga disebabkan oleh trombosis emboli, vaskulitis, atau displasia fibromuskuler.<sup>1</sup> Penyakit arteri perifer meliputi arteri karotis, arteri renalis, arteri mesenterika dan semua percabangan setelah melewati aortailiaka, termasuk ekstremitas bawah dan ekstremitas atas. PAP yang paling banyak adalah penyakit arteri pada ekstremitas bawah.<sup>2</sup>

Lokasi yang terkena terutama pada aorta abdominal dan arteri iliaka (30% dari pasien yang simptomatik), arteri femoralis dan poplitea (80-90%), termasuk arteri tibialis dan peroneal (40-50%). Proses aterosklerosis lebih sering terjadi pada percabangan arteri, tempat yang turbulensinya meningkat, memudahkan terjadinya kerusakan tunika intima. Pembuluh darah distal lebih sering terkena pada pasien usia lanjut dan diabetes melitus.<sup>2,27</sup>

Pada PAP terdapat juga penyakit-penyakit kardiovaskular yang mengiringi. Data dari *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) tahun 2010 menunjukkan saling tumpang tindih antara penyakit-penyakit kardiovaskuler seperti penyakit arteri perifer, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit jantung koroner.<sup>28</sup>



**Gambar 1.** Coexistent penyakit aterosklerotik pada PAP<sup>28</sup>

Etiologi PAP bisa berasal dari non aterosklerotik dan aterosklerotik. Penyebab non aterosklerotik seperti trauma, vasculitis, dan emboli, namun aterosklerotik lebih banyak menunjukkan PAP dan menyebabkan dampak epidemiologi yang besar.<sup>28</sup>

PAP khususnya penyakit arteri ekstremitas bawah memiliki berbagai gambaran klinis berdasarkan kriteria *Fontaine* dan *Rutherford*, meskipun sebagian besar pasien tidak mengalami gejala apapun.

**Tabel 2.** Klasifikasi PAP berdasarkan presentasi klinis<sup>3</sup>

<i>Fontaine classification</i>		<i>Rutherford classification</i>		
<i>Stage</i>	<i>Clinical symptoms</i>	<i>Stage</i>	<i>Category</i>	<i>Clinical symptoms</i>
I	<i>Asymptomatic</i>	0	0	<i>Asymptomatic</i>
Iia	<i>Mild claudication</i>	I	1	<i>Mild claudication</i>
Iib	<i>Moderate to severe Claudication</i>	I	2	<i>Moderate claudication</i>
III	<i>Ischemic rest pain</i>	I	3	<i>Severe claudication</i>
IV	<i>Ulceration or gangrene</i>	II	4	<i>Ischemic rest pain</i>
		III	5	<i>Minor tissue loss</i>
		IV	6	<i>Major tissue loss</i>

### 2.1.2 Patogenesis dan Patofisiologi PAP

Ada berbagai etiologi PAP non aterosklerotik seperti trauma, vaskulitis, dan emboli. Etiologi aterosklerosis merupakan presentasi sebagian besar PAP dan memiliki dampak epidemiologi terbesar.<sup>28</sup>

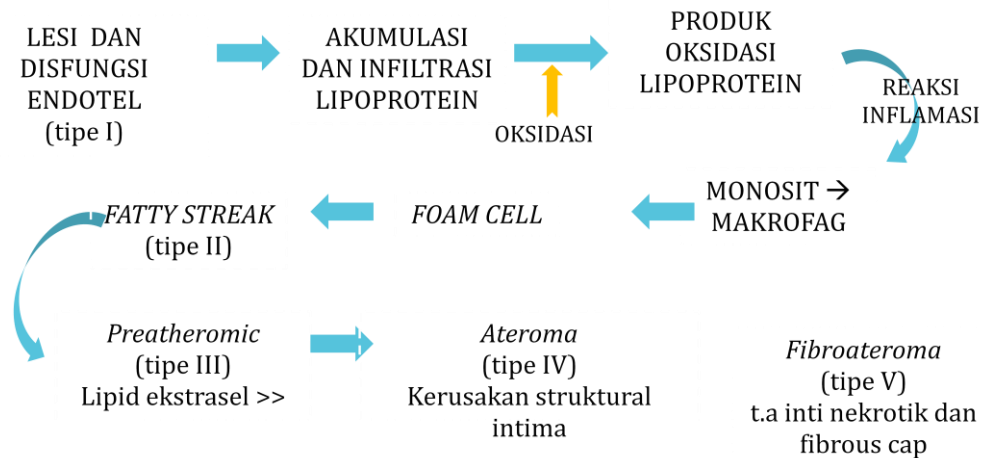
Patogenesis terjadinya aterosklerosis pada PAP sama seperti yang terjadi pada arteri koroner. Lesi segmental yang menyebabkan stenosis atau oklusi biasanya terjadi pada pembuluh darah berukuran besar atau sedang. Pada lesi tersebut terjadi plak aterosklerotik dengan penumpukan kalsium, penipisan tunika media, destruksi otot dan serat elastis, fragmentasi lamina elastika interna, dan dapat terjadi trombus yang terdiri dari trombosit dan fibrin.<sup>2,27</sup>

Aterogenesis dimulai dengan lesi di dinding pembuluh darah dan pembentukan plak aterosklerotik. Proses ini dikuasai oleh *leokocyte-mediated inflammation* lokal dan *oxidized lipoprotein species* terutama *low-density lipoproteins* (LDL). Merokok, hiperkolesterolemia, diabetes, dan hipertensi menurut beberapa penelitian mempercepat pembentukan aterosklerosis.<sup>29</sup>

Lesi awal (tipe I) terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan dan terdiri dari akumulasi lipoprotein intima dan beberapa makrofag yang berisi lipid. Makrofag tersebut bermigrasi sebagai monosit dari sirkulasi ke lapisan intima subendotel. Kemudian lesi ini berkembang menjadi lesi awal atau "*fatty-streak*" (tipe II), yang ditandai dengan banyaknya "*foam cell*". *Foam cell* memiliki vakuola yang dominan berisi *cholesteryl oleate* dan dilokalisasi di intima mendasari endotel. Lesi tipe II dapat dengan cepat berkembang menjadi lesi *preatheromic* (tipe III), yang didefinisikan dengan peningkatan jumlah lipid ekstraseluler dan kerusakan kecil

jaringan lokal. Ateroma (tipe IV) menunjukkan kerusakan struktural yang luas pada intima dan dapat muncul atau *silent*. Perkembangan lesi selanjutnya adalah lesi berkembang atau fibroateroma (tipe V), secara makroskopis terlihat sebagai bentuk kubah, tegas, dan terlihat plak putih mutiara. Fibroateroma terdiri dari inti nekrotik yang biasanya terlokalisasi di dasar lesi dekat dengan lamina elastik interna, terdiri dari lipid ekstraseluler dan sel debris dan *fibrotic cap*, yang terdiri dari kolagen dan sel otot polos di sekitarnya.<sup>4</sup> Ruptur plak memperburuk lesi karena akan menyebabkan agregasi platelet dan aktivasi fibrinogen, namun tidak menyebabkan oklusi arteri atau manifestasi klinis.<sup>29</sup>

Istilah "aterosklerosis" berasal dari athero, kata Yunani untuk bubur dan sesuai dengan inti nekrotik, dan dari sclerosis, kata Yunani untuk keras, sesuai dengan *fibrotic cap*. Lesi tipe VI (*complicated lesion*) digunakan untuk menggambarkan berbagai lesi aterosklerotik yang lebih lanjut yang menunjukkan karakteristik khusus yang tidak ditemukan di fibroatheroma klasik, seperti lesi ulseratif (dibentuk oleh erosi *cap*), lesi hemoragik (ditandai dengan pendarahan di inti nekrotik), atau lesi trombotik (membawa deposit trombotik). Tipe VII adalah lesi kalsifikasi, ditandai pengerasan arteri dan tipe VIII adalah lesi fibrotik, dominan terdiri dari kolagen.<sup>4</sup>



**Gambar 2.** Patogenesis PAP<sup>4</sup>

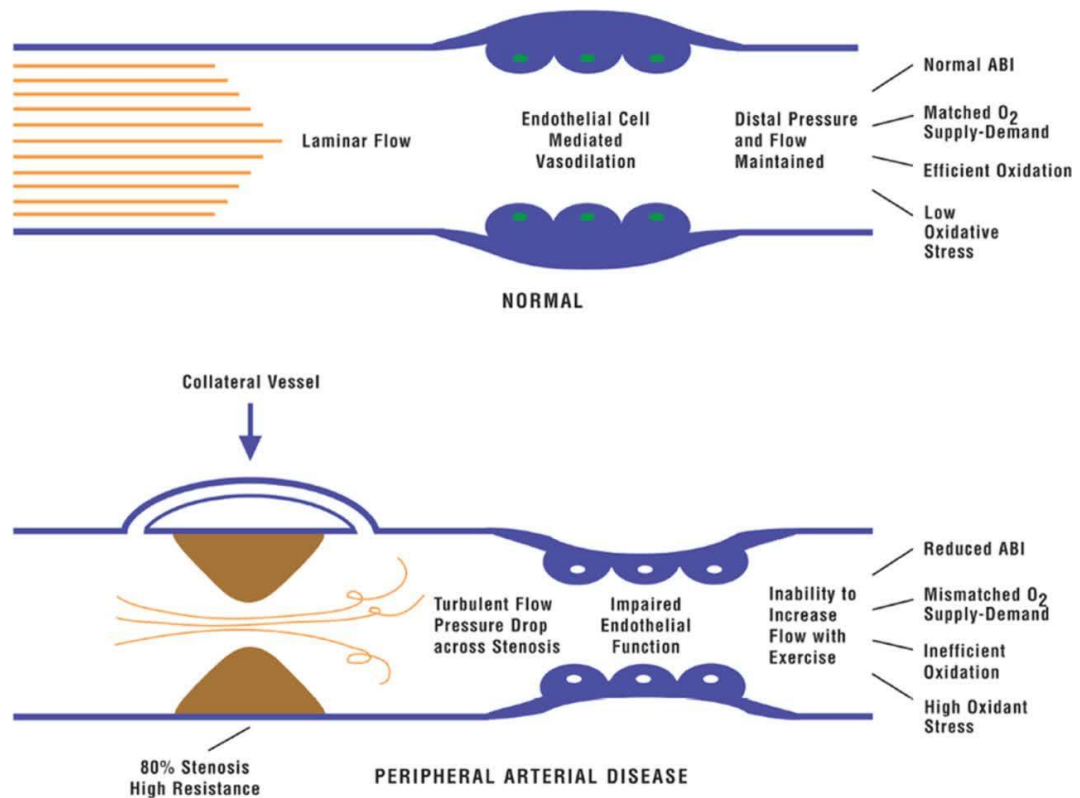
Patofisiologi yang terjadi pada pasien PAP meliputi keseimbangan suplai dan kebutuhan nutrisi otot skeletal. Klaudikasio intermiten terjadi ketika kebutuhan oksigen selama latihan atau aktivitas melebihi suplainya dan merupakan hasil dari aktivasi reseptor sensorik lokal oleh akumulasi laktat dan metabolit lain. Pasien dengan klaudikasio dapat mempunyai single atau multiple lesi oklusif pada arteri yang mendarahi tungkai. Pasien dengan *clinical limb ischemic* biasanya memiliki multiple lesi oklusif yang mengenai proksimal dan distal arteri tungkai sehingga pada saat istirahat pun kebutuhan oksigen dan nutrisi tidak terpenuhi.<sup>1</sup>

Patofisiologi PAP terjadi karena tidak normalnya regulasi suplai darah dan penggantian struktur dan fungsi otot skelet. Regulasi suplai darah ke tungkai dipengaruhi oleh lesi yang membatasi aliran (keparahan stenosis, tidak tercukupinya pembuluh darah kolateral), vasodilatasi yang lemah (penurunan nitrit oksida dan penurunan responsifitas terhadap vasodilator), vasokonstriksi yang lebih utama (tromboksan, serotonin, angiotensin II, endotelin, norepinefrin),

abnormalitas reologi (penurunan deformabilitas eritrosit, peningkatan daya adhesif leukosit, agregasi platelet, mikrotrombosis, peningkatan fibrinogen).<sup>1</sup>

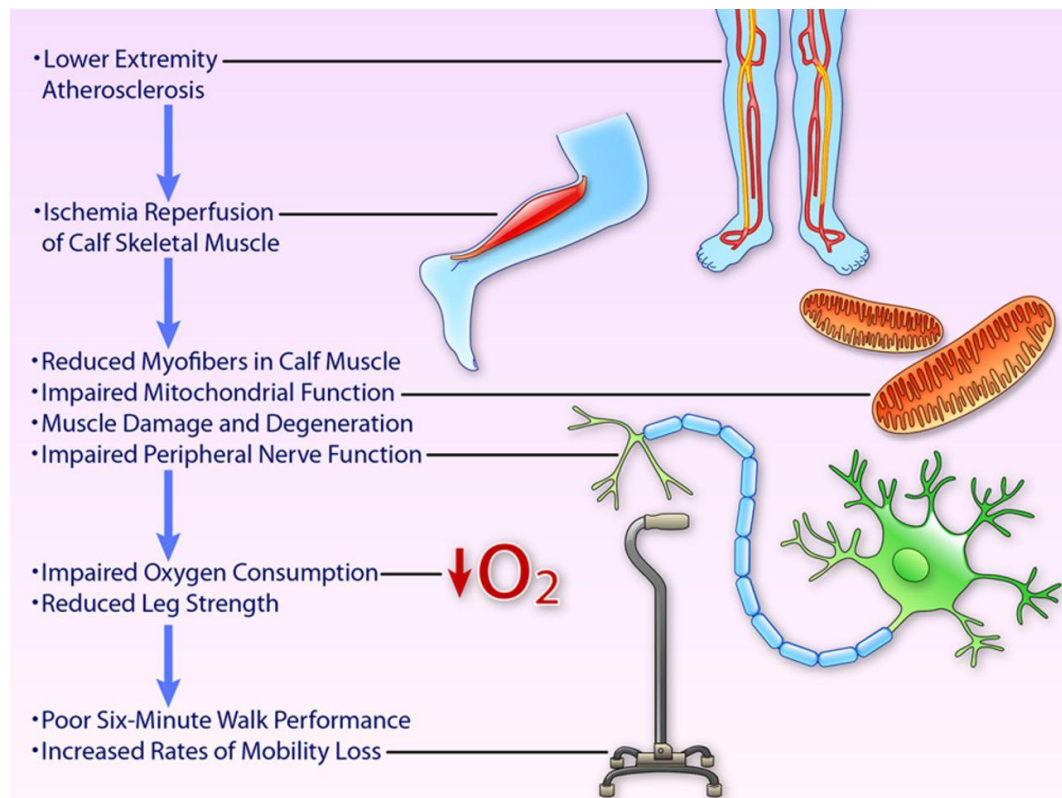
Adanya stenosis pada pembuluh darah maka resistensi meningkat, selain itu pada saat latihan tekanan intramuskuler meningkat sehingga diperlukan tekanan darah yang lebih tinggi namun setelah melewati daerah stenosis tekanan darah menjadi rendah. Tercukupinya kebutuhan oksigen dan nutrisi pada pasien dengan stenosis bergantung pada diameter lumen dan adanya kolateral yang dapat menyuplai darah secara cukup pada saat istirahat namun tetap tidak mencukupi kebutuhan saat latihan.<sup>1</sup>

Abnormalitas dari reaktivitas vasomotor mengganggu aliran darah. Normalnya arteri dilatasi terhadap respon farmakologi dan stimulus biokimia seperti asetilkolin, serotonin, trombin, dan bradikinin. Respon vasodilatasi ini merupakan hasil dari pelepasan zat aktif biologi dari endotelium terutama nitrit oksida. Pada arteri yang aterosklerosis mengalami respon vasodilatasi yang buruk terhadap stimulus arus atau farmakologi.<sup>1</sup> NO tidak hanya terlibat dalam vasodilatasi dengan relaksasi otot polos, tetapi juga memediasi penghambatan aktivasi trombosit, adhesi, dan agregasi; mencegah proliferasi otot polos pembuluh darah; dan mencegah adhesi leukosit pada endotel.<sup>4</sup>



**Gambar 3.** Patofisiologi PAP<sup>1</sup>

Penggantian struktur dan fungsi otot skelet dipengaruhi oleh denervasi axon dari otot skelet, kehilangan serabut otot tipe IIA yang berhubungan dengan penurunan kekuatan otot, dan aktivitas enzimatik mitokondria yang lemah.<sup>1</sup>



**Gambar 4.** Proposed biological pathways for the association of lower extremity ischemia with mobility loss in peripheral artery disease<sup>30</sup>

### 2.1.3 Gejala dan Tanda PAP

Sebagian besar pasien dengan penyakit arteri perifer (PAP) memiliki kemampuan latihan atau aktivitas yang terbatas dan kemampuan berjalan juga terganggu sehingga, PAP terkait dengan menurunnya fungsi fisik dan kualitas hidup.<sup>13</sup> PAP pada kaki memiliki *range* presentasi klinis yang berbeda-beda, dari rasa sakit ketika berjalan kaki (klaudikasio intermiten; IC) hingga terjadinya gangren.<sup>31</sup> Spektrum manifestasi penyakit meliputi individu asimtomatik dengan aliran darah saat istirahat terganggu, orang dengan klaudikasio intermiten atau gejala pada kaki selama beraktivitas, orang yang nyeri saat istirahat (*rest pain*) dan *tissue loss* yang mengalami progresifitas, atau *critical limb ischemia* (CLI),



dan orang dengan perfusi ekstremitas yang tidak adekuat secara tiba-tiba yang membahayakan viabilitas pada *critical limb ischemia*.<sup>28</sup>

Gejala klasik yang terjadi adalah klaudikasio intermiten, yang merupakan ketidaknyamanan otot ekstremitas bawah yang terjadi karena latihan atau aktivitas dan hilang dengan istirahat dalam 10 menit. Pasien mungkin mendeskripsikan kelelahan otot, sakit atau kram saat aktivitas yang hilang dengan istirahat. Gejala yang paling sering yaitu pada betis, tapi juga terdapat pada paha atau daerah glutea. Klaudikasio khas terjadi pada sepertiga dari semua pasien PAP. Pasien tanpa klaudikasio klasik juga memiliki keterbatasan berjalan yang mungkin terkait dengan gejala atipikal. Gejala khas klaudikasio mungkin tidak terjadi pada pasien yang memiliki penyakit penyerta yang mencegah aktivitas yang cukup untuk menyebabkan timbulnya gejala (yaitu gagal jantung kongestif, penyakit paru berat, penyakit muskuloskeletal) atau pada pasien yang tidak memungkinkan untuk melakukan latihan atau aktivitas. Oleh karena itu, pasien yang diduga menderita PAP harus ditanya tentang beberapa pembatasan latihan selama latihan ekstremitas inferior.<sup>13</sup>

Gejala yang umum dialami adalah nyeri pada regio glutea, paha, atau betis dengan klaudikasio, disfungsi ereksi, atau dapat juga asimtomatik yang didiagnosis dengan ABI yang tidak normal. Gejala lain yang mungkin dialami pasien adalah nyeri pada tungkai dan kaki saat istirahat, ulkus pada tungkai yang tidak sembuh, nyeri pada lengan dengan klaudikasio, perbedaan tekanan darah pada lengan kanan dan kiri lebih dari 15 (PAP pada lengan).<sup>32</sup>

Pasien dengan klaudikasio intermiten memiliki aliran darah yang normal pada saat istirahat, oleh karena itu, tidak ada gejala nyeri/sakit pada kaki saat istirahat. Dengan berolahraga, aliran darah pada arteri otot-otot kaki dapat dibatasi oleh sumbatan aterosklerosis. Hal ini mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan antara suplai oksigen dan kebutuhan metabolik otot, sehingga memunculkan gejala klaudikasio.<sup>13</sup>

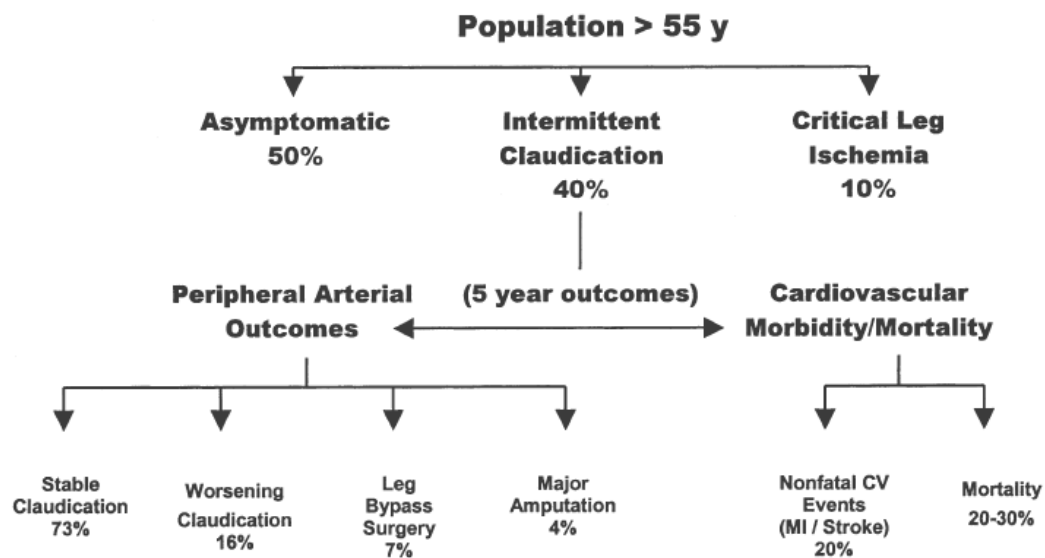
Pasien dengan PAP yang parah dapat mengalami klaudikasio setelah berjalan walaupun hanya dalam jarak yang pendek, atau mengalami sensasi sakit di kaki ketika istirahat atau ketika berbaring di tempat tidur di malam hari. Pada kasus yang parah, pasien juga dapat mengalami ulkus yang tidak dapat sembuh dengan sendirinya atau kulit yang menghitam (gangren) pada kaki atau jari kaki.<sup>32</sup>

#### **2.1.4 Dampak PAP**

PAP merupakan penyakit sering dijumpai namun karena tidak secara langsung mengancam jiwa, perhatian terhadap PAP tidak sama dengan PJK, namun adanya PAP pada suatu arteri dapat menjadi prediktor kuat adanya aterosklerosis pada arteri lainnya, termasuk pada pembuluh darah koroner, karotis dan serebral.<sup>33,34</sup> Selain itu, PAP juga diketahui menjadi faktor risiko penyakit kardiovaskuler dan kejadian iskemik kardiovaskuler. Pada tahun 2011, diperkirakan 14.000 kematian terjadi pada penduduk Amerika karena PAP. Walaupun pada pasien asimtomatik, nilai ABI yang abnormal ( $<0,9$ ) dihubungkan dengan terjadinya peningkatan mortalitas kardiovaskuler dan penyakit jantung koroner.<sup>28</sup> Semakin rendah ABI, semakin tinggi terjadinya infark miokard baik fatal maupun nonfatal serta kematian.<sup>4</sup>

Perkembangan aterosklerosis pada PAP pelan dan tersembunyi sebelum munculnya gejala. Pada proses tersebut terdapat risiko tinggi komorbid pada pembuluh darah lain, seperti karotis, serebral, dan koroner yang dapat didiagnosis.<sup>28</sup> Pada pasien lanjut usia dengan PAP, 58% memiliki komorbid penyakit arteri koroner dan 34% memiliki riwayat pasca stroke. Individu dengan PAP mendapat 20-40% peningkatan risiko nonfatal infark miokard, 60% risiko gagal jantung kongestif, dan dua sampai tujuh kali peningkatan risiko kematian.<sup>4</sup> Apabila skrinning PAP lebih cepat dilakukan baik pada individu dengan gejala atau asimtomatik, maka akan membuat morbiditas dan mortalitas penyakit pembuluh darah seperti infark miokard, stroke, dan amputasi kaki menurun.<sup>28</sup>

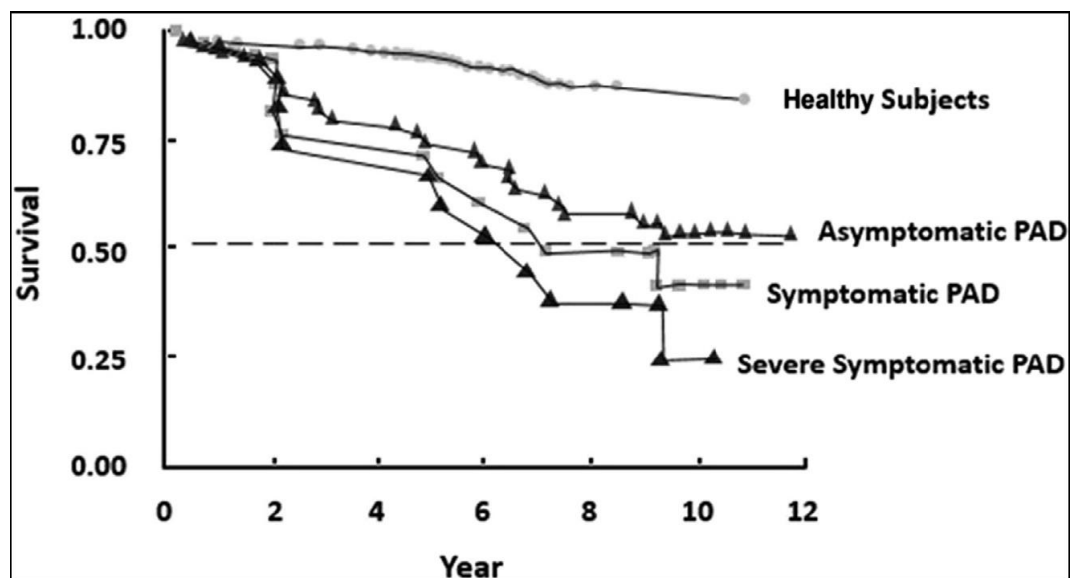
Pada pasien yang diikuti lebih dari 5 tahun, orang-orang dengan PAP menunjukkan frekuensi relatif iskemik tungkai dan kardiovaskuler. Kecepatan iskemik kardiovaskuler dan kematian kardiovaskuler lebih tinggi dari kecepatan iskemik tungkai. Pasien dengan klaudikasio, hanya 15-20% menjadi CLI dan hanya 10% yang membutuhkan amputasi, namun semua pasien tetap memiliki risiko terjadinya iskemik kardiovaskuler. Berlanjutnya paparan faktor risiko aterosklerosis sehingga membuat PAP menjadi CLI memprediksi penurunan kualitas hidup dan berhubungan dengan amputasi tungkai dan peningkatan mortalitas.<sup>4</sup>



**Gambar 5.** *Follow up* pasien setelah 5 tahun<sup>4</sup>

Pasien dengan PAP kemungkinan mengalami banyak masalah, seperti klaudikasio intermiten, critical limb ischemia (CLI), ulserasi iskemik, rawat inap berulang, revaskularisasi, dan amputasi anggota tubuh.<sup>12</sup> Pasien PAP juga memiliki risiko yang lebih besar terhadap kematian akibat stroke, infark miokard dan serangan jantung.<sup>11,10</sup> Sepertiga pasien yang terdiagnosis PAP akan meninggal dalam 5 tahun dan setengah dari pasien PAP akan meninggal dalam 10 tahun, disebabkan oleh serangan jantung atau stroke.<sup>34</sup>

Pada pasien PAP tren *survival* berhubungan dengan ada atau tidaknya gejala dan keparahan gejala tersebut. *Survival* dari semua pasien dengan PAP menurun secara signifikan jika dibandingkan dengan orang normal. Pada pasien dengan PAP yang parah, *5-year survival rate* hanya 30% sedangkan pada orang normal 80%. Pasien PAP dengan gejala ataupun tanpa gejala, *5-year survival rate* hanya sedikit lebih baik dibandingkan pasien dengan PAP yang parah.<sup>4</sup>



**Gambar 6.** *Survival* pada pasien PAP<sup>28</sup>

### 2.1.5 Terapi PAP

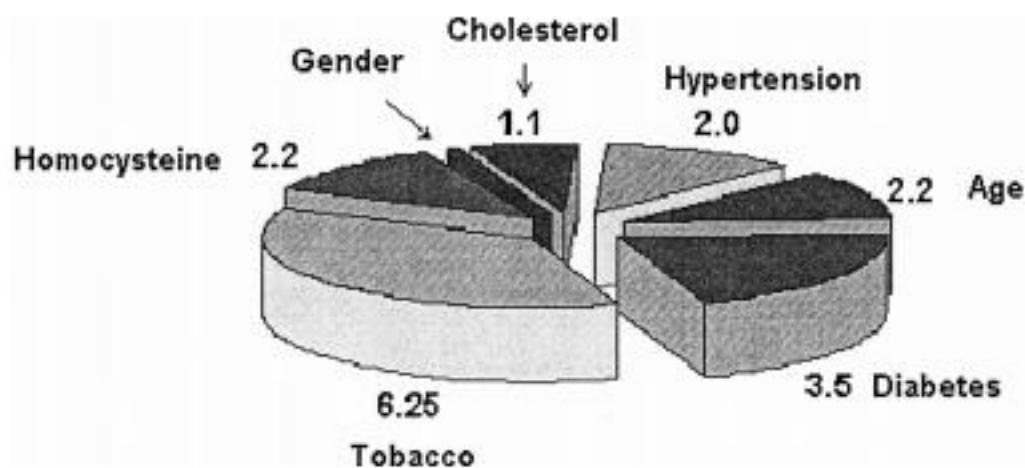
Menghindari merokok sangat disarankan pada pasien PAP. Pada studi observasional membuktikan bahwa risiko kematian, infark miokard, dan amputasi lebih banyak pada pasien PAP yang tetap merokok daripada yang berhenti merokok, sehingga angioplasti ekstremitas bawah dan operasi revaskularisasi terbuka juga menurun dengan berhenti merokok. Selain itu, terapi anti-platelet dan anti-trombotik juga disarankan pada pasien PAP, yaitu dengan aspirin dosis 75-325 mg per hari atau clopidogrel 75 mg per hari atau dapat dengan kombinasi aspirin dan clopidogrel.<sup>5</sup>

### 2.1.6 Faktor Risiko PAP

Faktor risiko Penyakit Arteri Perifer (PAP) mirip dengan etiologi Penyakit Arteri Koroner (PAK).<sup>35</sup> Faktor risiko yang termasuk faktor risiko klasik adalah merokok, diabetes, riwayat keluarga, hipertensi, dan hiperlipidemia.<sup>3,28,33,35</sup> Risiko ini meningkat pada pasien dengan usia  $\geq 70$  tahun; pada pasien yang 50- 69 tahun

dengan riwayat diabetes atau merokok; dan pada pasien 40- 49 tahun dengan diabetes dan satu atau lebih-aterosklerosis terkait faktor risiko, klaudikasio intermiten, kelainan pada palpasi denyut ekstremitas bawah atau aterosklerosis pada arteri non-perifer (misalnya, koroner, karotis dan arteri ginjal).<sup>3</sup>

Risiko relatif perkembangan PAP dari faktor risiko yang berhubungan antara lain, diabetes (RR 4.05), merokok (RR 2.55), bertambahnya usia (tiap penambahan 5 tahun, RR 1.54), hipertensi (RR1.51), hiperhomosisteinemia (RR 1.44), dan peningkatan kolesterol total (RR 1.10 tiap kenaikan 10 mg/dL).<sup>33</sup> Selain faktor risiko klasik tersebut ada faktor risiko lainnya yaitu hiperhomosisteinemia dan marker inflamasi vaskuler seperti *C-reactive protein* (CRP).<sup>33,35,13</sup> Pada penelitian lain, masih terdapat faktor risiko lain seperti ras, jenis kelamin, usia, hiperviskositas, dan *chronic renal insufficiency*.<sup>13</sup>



**Gambar 7.** Risiko relatif PAP dengan setiap faktor risiko aterosklerosis<sup>33</sup>

#### 2.1.6.1 Status Merokok

Merokok menjadi faktor risiko yang sangat berpotensi terhadap terbentuknya PAP. Merokok lebih berpotensi menyebabkan PAP daripada PJK..

Perokok memiliki insidensi yang lebih tinggi pada CLI, amputasi tungkai, dan *outcome* yang buruk pasca revaskularisasi. Selain itu, risiko juga melekat pada perokok pasif.<sup>28</sup>

Pada beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa merokok dan durasi merokok secara konsisten menjadi faktor risiko yang penting untuk PAP khususnya PAP di arteri ekstremitas bawah (LEAD).<sup>35</sup> Keparahan PAP meningkat pada pasien dengan peningkatan jumlah rokok yang digunakan.<sup>28</sup> Durasi merokok juga merupakan prediktor perkembangan PAP. Seseorang yang merokok < 25 tahun memiliki tiga kali peningkatan risiko terjadinya PAP dibandingkan orang yang tidak merokok. Selain itu, seseorang yang merokok  $\geq 25$  tahun memiliki peningkatan risiko PAP lima kali dibandingkan orang yang tidak merokok.<sup>34</sup>

Penghentian merokok berhubungan dengan penurunan insidensi klaudikasio yang cepat.<sup>35,13</sup> Pada studi yang dilakukan pada 245 wanita yang menderita PAP, ditemukan bahwa risiko PAP secara signifikan turun setelah berhenti merokok. Mantan perokok yang tidak lagi merokok lebih dari 5 tahun memiliki risiko terjadinya PAP yang mendekati orang normal. Pada pasien yang tidak merokok 1-5 tahun, risiko PAP hanya meningkat dua kali. Pasien yang tetap merokok hingga 20 batang perhari memiliki risiko yang meningkat 12 kali. Selain itu, individu yang merokok lebih dari 5 batang per hari memiliki prognosis revaskularisasi yang buruk dibandingkan dengan yang merokok kurang dari 5 batang per hari.<sup>34</sup>

Pada studi yang dilakukan terhadap 1209 penduduk China yang tidak pernah merokok namun menjadi perokok pasif baik di rumah maupun di tempat

kerja, 67% lebih mungkin menjadi PAP dibandingkan orang tanpa paparan.<sup>34</sup> Insidensi penyakit arteri koroner, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit arteri perifer (gejala IC positif dan/atau ABI <0,9) juga secara signifikan lebih tinggi pada perokok pasif dibandingkan orang yang tanpa paparan rokok dan ditampilkan dengan respon *dose-dependent* (jumlah rokok per hari dan durasi paparan).<sup>28</sup> Semakin banyak waktu di lingkungan asap rokok, semakin besar risiko terjadinya PAP, PJK, dan stroke. Penemuan ini dikonfirmasi pada penelitian di UK, dimana ditunjukkan bahwa perokok pasif merupakan faktor risiko PAP yang independen : 3% dari penderita PAP dilaporkan menjadi perokok pasif selama  $\geq 40$  jam per minggu.<sup>34</sup>

Sebaliknya, studi yang dilakukan oleh *National Health and Nutrition Examination Survey*, gagal membuktikan hubungan antara perokok pasif dengan risiko perkembangan PAP. Alasan tidak terbuktinya hubungan adalah adanya *threshold effect*, dimana diperlukan dosis tinggi dari nikotin untuk membuat endotel rusak, alasan lain yaitu sedikitnya orang yang melaporkan bahwa dirinya adalah perokok pasif.<sup>34</sup>

Nikotin dan zat-zat yang terkandung dalam rokok merupakan zat yang toksik terhadap endotel pembuluh darah sehingga lipoprotein akan lebih mudah masuk ke subendotel dan membentuk aterosklerosis.<sup>34</sup> Merokok meningkatkan kadar LDL, dan menurunkan kadar HDL, meningkatkan CO darah yang dapat menyebabkan hipoksia endotel, dan menyebabkan vasokonstriksi pada segmen arteri yang telah mengalami aterosklerosis. Merokok juga menyebabkan peningkatan reaktivitas dari platelet, yang dapat membentuk trombus, dan



meningkatkan konsentrasi fibrinogen plasma dan hematokrit yang menyebabkan peningkatan viskositas darah.<sup>4</sup>

#### **2.1.6.2 Diabetes Melitus**

DM adalah faktor risiko penting lainnya pada terjadinya PAP, lama dan keparahan diabetes yang dialami juga dapat berpengaruh.<sup>35</sup> PAP memberikan prognosis yang lebih buruk pada pasien DMT2 dibandingkan dengan pasien non-diabetes.<sup>3</sup> Klaudikasio intermiten terjadi dua kali lebih banyak pada pasien dengan diabetes daripada pasien non diabetes.<sup>13</sup> DM dua kali lebih banyak dalam prevalensi PAP, hal ini berhubungan dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2. Pada pasien dengan diabetes, setiap kenaikan 1% dalam hemoglobin A1c terjadi peningkatan 30% risiko PAP.<sup>28</sup>

Resistensi insulin merupakan faktor risiko PAP bahkan pada pasien tanpa diabetes, meningkatkan risiko sekitar 40% sampai 50%. PAP pada pasien dengan diabetes lebih agresif dibandingkan dengan pasien non diabetes dengan keterlibatan pembuluh darah besar ditambah dengan neuropati simetris distal. Kebutuhan untuk amputasi mayor lima sampai sepuluh kali lebih tinggi pada penderita diabetes daripada non-penderita diabetes. Hal ini karena neuropati sensorik dan penurunan resistensi terhadap infeksi. Berdasarkan pengamatan ini, *American Diabetes Association* merekomendasikan skrining PAP dengan ABI setiap 5 tahun pada pasien dengan diabetes.<sup>13</sup>

#### **2.1.6.3 Dislipidemia**

Beberapa studi epidemiologi juga menemukan bahwa tingginya kadar kolesterol total dan rendahnya HDL secara independen berkaitan dengan

meningkatnya risiko PAP.<sup>35</sup> Hiperlipidemia mengubah dinding endotel arteri mengarah ke pembentukan lesi aterosklerotik. Kolesterol LDL adalah salah satu penyebab utama dari disfungsi endotel dan cedera otot polos. Perubahan-perubahan pada endotel oleh karena hiperlipidemia ini merupakan lesi awal aterosklerosis yang selanjutnya akan menjadi lesi yang lebih kompleks menyebabkan stenosis arteri atau oklusi. Peningkatan kadar Kolesterol LDL menimbulkan peningkatan risiko terkena penyakit kardiovaskular. Di *Framingham Heart Study*, individu dengan kadar kolesterol total 270 mg / dL memiliki dua kali kejadian klaudikasio intermiten. Selain itu, orang dengan klaudikasio intermiten memiliki tingkat rata-rata kolesterol tinggi.<sup>13</sup>

#### **2.1.6.4 Hipertensi**

Beberapa studi epidemiologi menunjukkan hubungan antara hipertensi dan terjadinya PAP.<sup>35</sup> Hipertensi dikaitkan dengan segala bentuk penyakit kardiovaskular, termasuk PAP. Namun, risiko relatif untuk terjadinya PAP lebih kecil dari diabetes atau merokok.<sup>13</sup> Hipertensi menyebabkan aterosklerosis yang lebih agresif pada semua sirkulasi darah, dan merupakan faktor risiko terjadinya serebrovaskuler dan penyakit koroner. Hipertensi juga merupakan faktor risiko mayor terjadinya PAP.<sup>13</sup> Tidak ada hubungan yang ditemukan antara peningkatan tekanan darah dan terjadinya klaudikasio.<sup>35</sup>

Pada studi Limburg PAOD, hipertensi berhubungan dengan peningkatan risiko relatif yaitu 2,8 dan pada studi Rotterdam, ABI yang rendah berhubungan dengan peningkatan tekanan sistol dan diastol.<sup>35</sup> Hipertensi lebih mengarah ke hiperplasi pada neointimal daripada remodeling dari pembuluh darah.<sup>4</sup>

#### 2.1.6.5 Usia

Pada studi Framingham Heart prevalensi PAP meningkat pada individu dengan usia  $\geq 65$  tahun.<sup>36</sup> Insidensi klaudikasio intermiten pada usia 30-44 adalah 6 dari 10.000 pasien pria dan 3 dari 10.000 pasien wanita. Insidensi ini meningkat menjadi 61 setiap 10.000 pria dan 54 setiap 10.000 wanita pada usia 65-74.<sup>4</sup> Prevalensi PAP 4,3 % pada individu yang berusia lebih dari 40 tahun dan 14,5 % pada individu yang berusia lebih dari 70 tahun.<sup>36</sup> Hubungan usia dengan PAP mencerminkan lamanya paparan terhadap faktor-faktor aterogenik dan efek kumulatif penuaan pada pembuluh darah.<sup>37</sup>

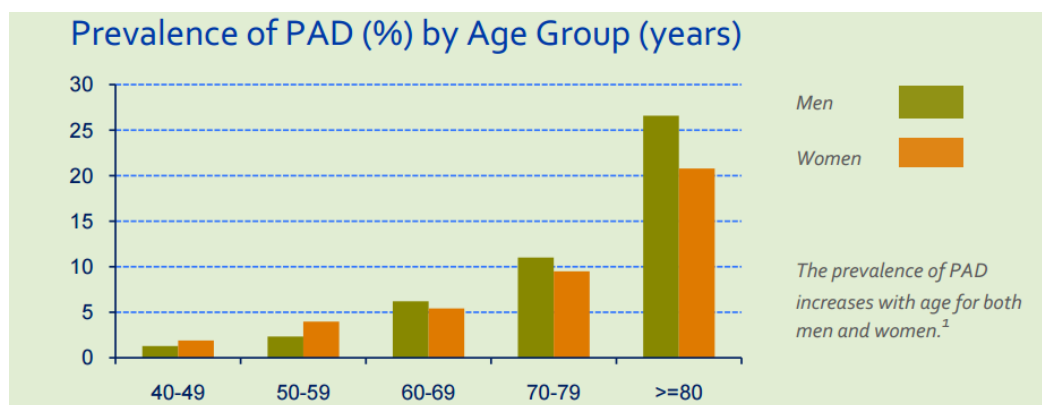
#### 2.1.6.6 Ras

*The National Health and Nutrition Examination Survey*, sebuah survei di Amerika Serikat pada hasil penelitiannya menemukan informasi bahwa ABI 0,90 umumnya lebih sering terdapat pada ras kulit hitam non-Hispanik (7,8%) dibandingkan dengan ras kulit putih (4,4%).<sup>13</sup>

#### 2.1.6.7 Jenis Kelamin

Prevalensi PAD, baik yang simptomatik maupun asimtomatik, sedikit lebih besar pada pria daripada wanita, terutama pada kelompok usia yang lebih muda. Pada pasien dengan klaudikasio intermiten, rasio laki-laki dibandingkan dengan wanita adalah antara 1 : 1 dan 2 : 1. Rasio ini meningkat pada beberapa studi setidaknya hingga 3 : 1 pada tahap penyakit yang lebih parah, seperti *critical limb ischemia* kronis. Namun demikian, terdapat penelitian lain yang menyatakan bahwa prevalensi PAP pada wanita maupun laki-laki adalah sama. Terdapat pula studi yang menyatakan bahwa klaudikasio intermiten didominasi oleh jenis

kelamin wanita.<sup>13</sup> Pada penelitian Framingham, didapatkan bahwa klaudikasio intermiten juga prevalensinya dua kali lebih banyak pada pria dibandingkan wanita.<sup>4</sup>



**Gambar 8.** Prevalensi PAP pada kelompok umur dan jenis kelamin<sup>38</sup>

#### 2.1.6.8 Kadar *C reactive protein* (CRP)

Pembentukan dan perkembangan aterosklerosis diduga disebabkan oleh interaksi kompleks dari faktor risiko klasik, yang berhubungan dengan proses inflamasi intravaskuler. *Fatty streak*, lesi awal aterosklerosis adalah murni lesi inflamasi yang terdiri dari monosit dan limfosit T.<sup>4</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CRP meningkat pada subjek asimtomatik yang telah 5 tahun menderita PAP.<sup>13</sup>

Manfaat dari biomarker inflamasi dan proaterosklerosis, seperti CRP, interleukin-6, fibrinogen, dan lipoprotein(a), adalah menunjukkan prediksi preklinik terjadinya aterosklerosis. Peningkatan CRP yang diikuti profil lipid secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya PAP pada studi yang dilakukan oleh *Physicians' Health Study*.<sup>28</sup> Individu dengan kadar CRP yang tinggi dua sampai tujuh kali lebih berisiko terkena stroke, tiga sampai tujuh kali lebih

berisiko terkena infark miokard, empat sampai lima kali lebih berisiko terkena PAP.<sup>4</sup>

#### **2.1.6.9 Kadar Homosistein**

Homosistein adalah asam amino. Peningkatan kadar homosistein secara independen berhubungan dengan peningkatan faktor risiko terjadinya PAP sebesar dua kali.<sup>28</sup> Hal ini karena peningkatan kadar homosistein plasma dihubungkan dengan pengerasan arteri dan *blocking* arteri.<sup>34</sup> Pada penelitian sebelumnya, membuktikan bahwa homosistein dapat memberikan efek sitotoksik langsung terhadap endotel, sehingga terjadi kerusakan dan gangguan terhadap endotel. Dalam suatu studi, kenaikan kadar homosistein total sebesar 5 mikromol per liter meningkatkan risiko PAP sebesar 44%.<sup>39</sup> Namun, penelitian terbaru membuktikan bahwa penurunan kadar homosistein dengan asam folat dan vitamin B tidak memperbaiki hasil luaran kardiovaskuler atau PAP.<sup>28</sup>

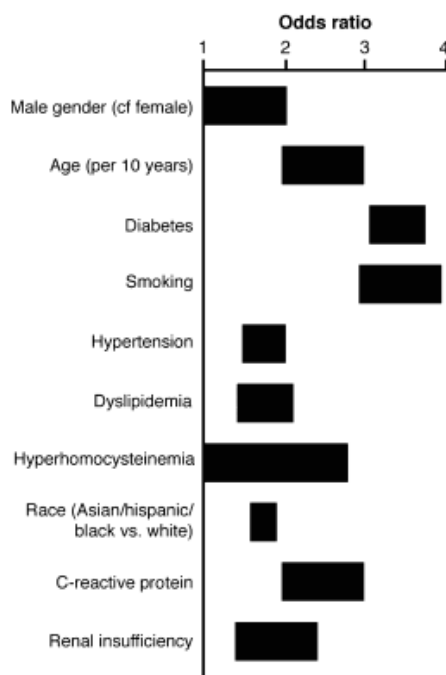
#### **2.1.6.10 Viskositas Plasma dan Kadar Fibrinogen**

Kondisi kadar hematokrit yang meningkat dan hiperviskositas dilaporkan terdapat pada pasien dengan PAP, kemungkinan sebagai konsekuensi dari merokok. Peningkatan kadar fibrinogen plasma, yang juga merupakan faktor risiko trombosis, dikaitkan dengan kejadian PAP pada beberapa penelitian. Hiperviskositas dan hiperkoagulabilitas, keduanya juga telah terbukti sebagai marker atau faktor risiko terkait dengan prognosis yang buruk.<sup>13</sup>

#### **2.1.6.11 Chronic Renal Insufficiency**

Terdapat hubungan antara *renal insufficiency* dengan PAP, yang menurut beberapa studi menyatakan hubungan sebab akibat. Pada studi HERS (*Heart and*

*Estrogen/ Progestin Replacement Study*), renal insufficiency secara independen dihubungkan dengan kejadian PAP kedepannya pada wanita post menopause.<sup>13</sup>



**Gambar 9.** Odd rasio faktor risiko PAP simptomatik<sup>13</sup>

## 2.2 Diabetes Melitus

### 2.2.1 Definisi DM

Diabetes mellitus (DM) dianggap sebagai "epidemi abad ke-21". Prevalensi DM untuk semua kelompok umur di seluruh dunia diperkirakan 2,8% (171 juta) pada tahun 2000 dan diperkirakan menjadi dua kali lipat pada dua dekade selanjutnya.<sup>31</sup> Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes di Indonesia berkisar antara 1,4 dengan 1,6%, kecuali di dua tempat yaitu di Pekajangan, suatu desa dekat Semarang, 2,3% dan di Manado 6%.

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat definisi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.<sup>40</sup>

Secara epidemiologik diabetes seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini. Penelitian lain menyatakan bahwa dengan adanya urbanisasi, populasi diabetes tipe 2 akan meningkat 5-10 kali lipat karena terjadi perubahan perilaku rural-tradisional menjadi urban. Faktor risiko yang berubah secara epidemiologi diperkirakan adalah: bertambahnya usia, lebih banyak dan lebih lamanya obesitas, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktivitas jasmani dan hiperinsulinemia. Semua faktor ini berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2.<sup>40</sup>

### **2.2.2 Klasifikasi DM**

Sesuai dengan konsep mutakhir, kelompok diabetes dibagi atas dua kelompok besar. Kelompok besar *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

atau diabetes tipe 1, terdapat hubungan dengan HLA tertentu pada kromosom 6 dan beberapa auto-imunitas serologik dan cell-mediated. Infeksi virus pada atau dekat sebelum onset juga disebut-sebut berhubungan dengan patogenesis diabetes. Pada percobaan binatang, virus dan toksin diduga berpengaruh pada kerentanan proses auto-imunitas ini.

Kelompok besar lainnya *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) atau diabetes tipe 2, tidak mempunyai hubungan dengan HLA, virus atau autoimunitas dan biasanya mempunyai sel beta yang masih berfungsi, sering memerlukan insulin namun tidak bergantung kepada insulin seumur hidup.

Selain pembagian diatas, *American Diabetes Association* (ADA) mengklasifikasikan diabetes sebagai berikut:

- 1) Diabetes tipe 1 (karena kerusakan sel- $\beta$ , biasanya menyebabkan kekurangan insulin absolut)
- 2) Diabetes tipe 2 (karena kerusakan sel sekretorik insulin yang progresif pada latar belakang resistensi insulin)
- 3) Diabetes melitus gestasional (GDM) (diabetes didiagnosis di kedua atau ketiga trimester kehamilan)
- 4) Tipe spesifik lain diabetes oleh karena penyebab lain, misalnya *monogenic diabetes syndromes* (seperti diabetes neonatal dan *maturity-onset diabetes of the young* [MODY]), penyakit pankreas eksokrin (seperti kistik fibrosis), dan diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV / AIDS atau setelah transplantasi organ).<sup>41</sup>



### 2.2.3 Diagnosis DM

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena.<sup>40</sup>

PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka perlu dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara pada tabel 1.<sup>40</sup>

**Tabel 3.** Kriteria diagnosis DM<sup>40</sup>

1.	Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L)  Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
2.	Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa >126 mg/dL (7,0 mmol/L)  Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3.	Glukosa plasma 2 jam pada TTGO >200 mg/dL (11,1 mmol/L)  TTGO dilakukan dengan standar WHO menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air

Diabetes melitus dapat dilakukan penilaian pemantauan glukosa. Metode yang digunakan untuk menentukan pengontrolan glukosa pada semua tipe DM adalah pengukuran glikat hemoglobin (HbA1c). Hemoglobin pada keadaan normal tidak mengandung glukosa ketika pertama kali keluar dari sumsum tulang. Pada orang normal sebagian kecil fraksi hemoglobin akan mengalami glikosilasi. Artinya glukosa terikat pada hemoglobin melalui proses non enzimatis dan bersifat reversibel. Pada pasien DM, glikosilasi hemoglobin meningkat secara proporsional dengan kadar rerata glukosa darah selama 2-3 bulan sebelumnya. Bila kadar glukosa darah berada pada kisaran normal antara 70-140 mg% selama 2-3 bulan terakhir, maka hasil tes HbA1c akan menunjukkan nilai normal. Karena pergantian hemoglobin yang lambat, nilai HbA1c yang tinggi menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tinggi selama 4- 8 minggu. Nilai normal glikat hemoglobin bergantung pada metode pengukuran yang digunakan, namun berkisar antara 3,5%-5,5%. Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan tunggal yang sangat akurat untuk menilai status glikemik jangka panjang.

**Tabel 4.** Kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus<sup>16</sup>

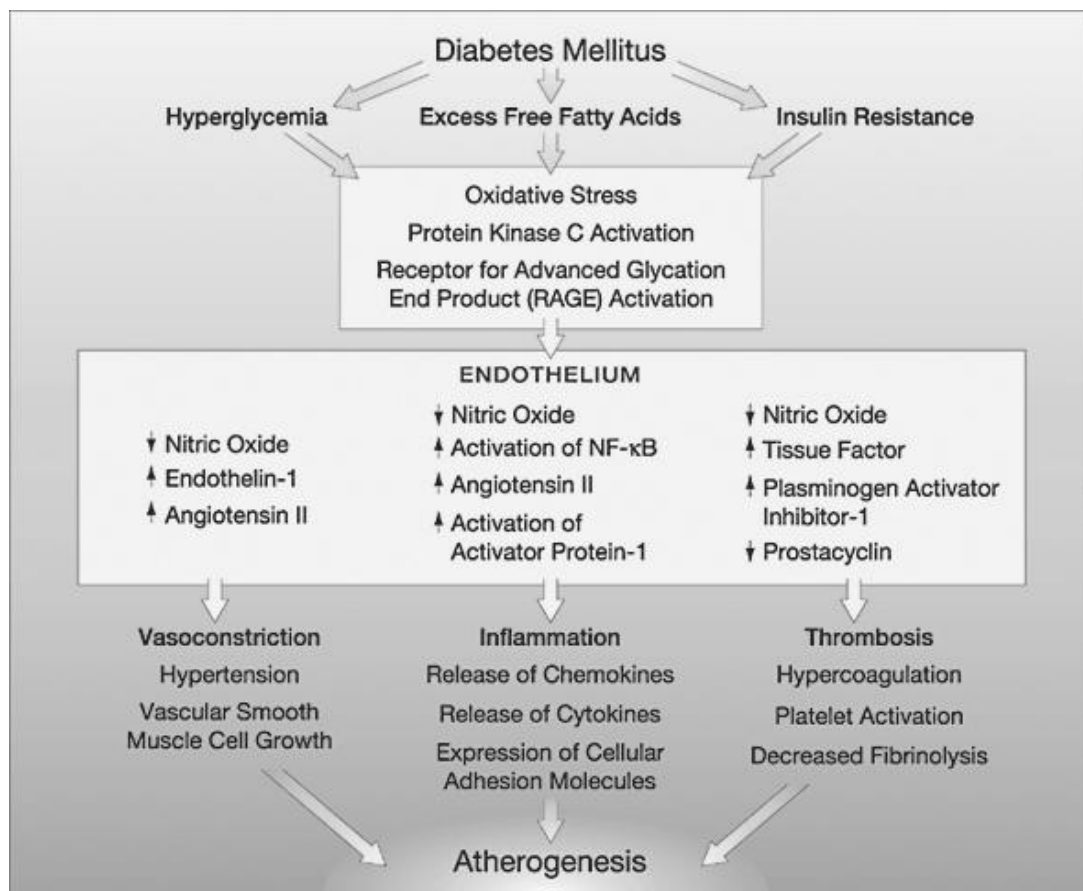
Kontrol Glukosa	HbA1c (%)
Normal	3,5-5,5
Kontrol glukosa baik	3,5-6
Kontrol glukosa sedang	7-8
Kontrol glukosa buruk	>8

#### **2.2.4 Diabetes Melitus dan PAP**

Prevalensi dan risiko PAP lebih tinggi pada individu dengan diabetes dibandingkan tanpa diabetes, yaitu dua kali lebih sering pada pasien dengan DM.<sup>3,19</sup> Peningkatan risiko ini independen dan dapat menambahkan faktor risiko penyakit kardiovaskuler.<sup>15</sup> Perkembangan klinis pasien PAP juga lebih buruk pada pasien dengan diabetes daripada mereka yang tidak.<sup>3</sup> Klaudikasio intermiten terjadi dua kali lebih banyak pada pasien dengan diabetes daripada pasien non diabetes.<sup>13,31</sup>

Penyakit arteri perifer (PAP) pada orang dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu komplikasi makrovaskular utama.<sup>3</sup> PAP juga merupakan salah satu faktor risiko utama ulkus diabetik dan amputasi ekstremitas bawah pada pasien DM.<sup>3,15,19</sup> Pasien diabetes dengan PAP memiliki kemungkinan 7-15 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami amputasi dibanding pasien non diabetes dengan PAP.<sup>36</sup>

Pada pasien diabetes didapatkan dua tipe kerusakan vaskular, yaitu tipe non oklusif yang dijumpai pada mikrosirkulasi dan tipe oklusif pada makrosirkulasi seperti pada arteri koroner, pembuluh darah perifer dan sebagainya dimana hal ini ditandai dengan proses aterosklerosis.<sup>42</sup> DM merupakan faktor risiko yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya aterosklerosis obliteran dan pasien DM sering mengalami klaudikasio intermiten.<sup>31</sup>



**Gambar 10.** Patogenesis PAP dari faktor risiko DM<sup>43</sup>

Terdapat proses-proses yang terjadi pada pasien diabetes seperti hiperglikemia, asam lemak bebas yang berlebih, dan resistensi insulin. Hal tersebut berpengaruh terhadap sel endotel pembuluh darah. Sel endotel arteri merupakan organ yang aktif secara biologi memproduksi zat vasodilator seperti *endothelium derived relaxing factors* (EDRF) atau dikenal *nitric oxide* (NO). Dapat terjadi vasokonstriksi, peningkatan sel-sel radang hingga trombosis oleh karena proses-proses yang terjadi pada pasien DM.<sup>42</sup>

Penyebab yang paling utama adalah gangguan atau penurunan bioavailabilitas dari NO karena disfungsi endotel yang terjadi pada pasien DM

tipe 2.<sup>4</sup> NO adalah stimulus yang penting dari vasodilatasi dan mengurangi terjadinya peradangan melalui modulasi interaksi leukosit dan dinding pembuluh darah. Selain itu, NO juga membatasi migrasi dan proliferasi *vascular smooth muscle cell* (VSMC) serta membatasi aktivasi dari faktor pembekuan darah. Oleh karena itu, berkurangnya NO pada pasien DM akan mengganggu pembuluh darah dan menyebabkan aterosklerosis.<sup>43</sup>

Mekanisme berkurangnya NO pada pasien diabetes adalah hiperglikemia, resistensi insulin, dan asam lemak bebas berlebih. Hiperglikemia menghambat endothelium nitric oxide sintetase (eNOS) dan meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS).<sup>44,45</sup> Konsekuensi dari resistensi insulin adalah pembebasan berlebih dari asam lemak bebas (FFA). FFA mengaktifasi protein kinase C, penghambatan phosphatidil inositol kinase (PI-3 kinase) (sebagai agonis pathway eNOS) dan produksi ROS.<sup>46</sup>

Selain efek disfungsi endotel, terjadi juga aktivasi RAGE (*reseptor advanced glycation end product*), dan peningkatan peradangan lokal yang diperantarai oleh peningkatan faktor transkripsi, NFkB dan aktivator protein-1. Peningkatan pro inflamasi lokal ini, bersama-sama dengan hilangnya fungsi normal NO yang dihubungkan dengan peningkatan kemotaksis leukosit, adhesi, transmigrasi, dan transformasi dalam *foam cell*. Proses ini yang memperhebat peningkatan stres oksidatif.<sup>45</sup> Peningkatan produksi superoksida radikal tidak hanya menyebabkan peningkatan inaktivasi NO, tetapi juga meningkatkan sintesis prostanoide yang berfungsi sebagai vasokonstriktor dengan adanya pembentukan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan radikal hidroksil.<sup>4</sup>

## 2.3 Dislipidemia

### 2.3.1 Definisi dislipidemia

Data di Indonesia berdasarkan Laporan Riskesdas Bidang Biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia atas dasar konsentrasi kolesterol total  $>200$  mg/dL adalah 39,8%. Beberapa propinsi di Indonesia seperti Nangroe Aceh, Sumatra Barat, Bangka Belitung dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia  $\geq 50\%$ . Terdapat hubungan yang kuat antara dislipidemia dan penyakit kardiovaskular yang relatif setara antara populasi Asia dan non-Asia di wilayah Asia Pasifik.<sup>47</sup>

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid dimana terjadi peningkatan maupun penurunan komponen lipid dalam darah. Kelainan komponen lipid yang utama adalah terjadinya kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*), TG (trigliserida), serta menurunnya kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*).<sup>48</sup> Menurut NCEP (National Cholesterol Education Program), dislipidemia didefinisikan jika HDL-C  $<40$  mg/dl dan TC, LDL-C dan TG  $\geq 200$ ,  $\geq 130$  dan  $\geq 130$  mg/dl.<sup>21</sup> Menurut *British Medical Journal* (BMJ) dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kolesterol total atau peningkatan LDL atau penurunan HDL.<sup>49</sup> Dislipidemia akan menyebabkan stres oksidatif yang umum terjadi pada keadaan resistensi insulin/sindroma metabolik dan Diabetes Melitus (DM) tipe 2.<sup>21</sup>

Klasifikasi dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas sebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan hipotiroidisme. Selain itu, dislipidemia juga dapat

dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemi, hipertrigleseridemi, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemi campuran. Bentuk dislipidemi campuran paling banyak ditemukan. National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) telah membuat satu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.<sup>50</sup>

**Tabel 5.** Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP ATP III 2001<sup>50</sup>

Kolesterol total (mg/dl)	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL (mg/dl)	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL (mg/dl)	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserid (mg/dl)	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

### 2.3.2 Dislipidemia dan PAP

Dislipidemia, khususnya hiperkolesterolemia, ada pada 40% pasien dengan aterosklerosis perifer. Pasien dengan kolesterol >270 mg/dl lebih dari dua kali lipat meningkatkan risiko terjadinya klaudikasio. Bentuk tertentu dari

dislipidemia berhubungan dengan aterosklerosis perifer, seperti hiperlipoproteinemia Fredrickson tipe III, dengan karakteristik peningkatan *intermediate-density lipoproteins* dan kadar apolipoprotein E yang abnormal.<sup>4</sup>

Dislipidemia memberikan risiko perkembangan penyakit kardiovaskular dan komplikasinya melalui mekanisme aterosklerosis.<sup>28</sup> Dislipidemia disebabkan oleh terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan. Beberapa jenis dislipidemia campuran yang berhubungan dengan terbentuknya lipid aterogenik dapat menimbulkan penyakit kardiovaskular prematur. Termasuk di sini adalah meningkatnya kolesterol *very low density lipoproteins* (VLDL) yang dimanifestasikan dengan peningkatan TG, meningkatnya LDL, dan berkurangnya kolesterol HDL. Kolesterol VLDL berkorelasi tinggi dengan lipid aterogenik sehingga dapat digunakan untuk memprediksi risiko kardiovaskular bersama dengan kolesterol LDL.<sup>4</sup>

*Small, dense* LDL yang berhubungan dengan hipertrigliseridemia, adalah partikel lipid yang aterogenik. Peningkatan TG akan mengaktivasi cholesteryl ester transfer protein (CETP) yang berakibat terjadinya pengayaan kolesterol LDL dan HDL dengan TG. Lipase TG hepar akan menghidrolisis TG dalam partikel kolesterol LDL dan HDL dan mengakibatkan terbentuknya partikel *small, dense* LDL dan HDL. Studi eksperimental menunjukkan bahwa kolesterol yang diperkaya oleh TG mengalami disfungsi. Partikel *small, dense* LDL mempunyai kerentanan tinggi terhadap oksidasi. Peningkatan partikel kolesterol LDL yang aterogenik terbukti meningkatkan risiko kardiovaskular.<sup>4</sup>



Hiperlipidemia mengubah dinding endotel arteri mengarah ke pembentukan lesi aterosklerotik. Sel endotel menjadi peran kunci dalam mencegah proses ini. Sel endotel memproduksi nitrat oksida, yang menghambat monosit, leukosit, dan trombosit melakukan adhesi pada lapisan arteri, menurunkan permeabilitas LDL, dan mencegah sel otot polos mengalami proliferasi. Kolesterol LDL adalah salah satu penyebab utama dari disfungsi endotel dan cedera otot polos. Perubahan awal pada endotel ini memungkinkan lipoprotein memasuki dinding arteri, teroksidasi, dan menginisiasi pembentukan *fatty streak*, yang merupakan lesi awal aterosklerosis yang selanjutnya akan menjadi lesi yang lebih kompleks menyebabkan stenosis arteri atau oklusi. Peningkatan kadar Kolesterol LDL menimbulkan peningkatan risiko terkena penyakit kardiovaskular. Di Framingham Heart Study, individu dengan kadar kolesterol total 270 mg / dL memiliki dua kali kejadian klaudikasio intermiten. Selain itu, orang dengan klaudikasio intermiten memiliki tingkat rata-rata kolesterol tinggi.<sup>13</sup>

#### **2.4 Minum Obat dan Aterosklerosis**

Pencegahan dan pengobatan aterosklerosis membutuhkan kontrol dari faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada penyakit ini. Hal ini termasuk perubahan gaya hidup dan pengobatan dari penyakit yang merupakan faktor risiko PAP seperti DM, dislipidemia, dan hipertensi. Tujuan dari pengobatan ini adalah menghentikan aterosklerosis atau bahkan membalikkan perkembangannya.<sup>14</sup>

Obat DM yang sering digunakan adalah metformin dan glibenclamid, berperan untuk mengontrol kadar gula darah dan dapat meningkatkan antioksidan

sehingga dapat memperbaiki aterosklerosis pada pasien tersebut.<sup>51</sup> Kenaikan 1% HbA1c terjadi peningkatan 30% resiko PAP.<sup>28</sup> sehingga sangat penting untuk mengontrol kadar gula darah.

Dislipidemia adalah salah satu faktor risiko mayor yang dapat dimodifikasi pada aterosklerosis. Beberapa jalur biokimia, reseptor, dan enzim termasuk dalam perkembangan aterosklerosis yang dapat diperbaiki dengan penatalaksanaan penyakit yang merupakan faktor risiko. Terapi dislipidemia dapat berguna untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari penyakit aterosklerosis kardiovaskuler.<sup>52</sup> Menurut *American Journal of Cardiovascular Drug*, terapi dislipidemia dapat menurunkan komposisi lipid pada lesi aterosklerosis.

Orang dengan hipertensi lebih mudah terjadi penyakit kardiovaskuler karena tekanan darah tinggi memberikan tekanan balik yang bertambah kepada dinding arteri. Semakin lama, tekanan tambahan ini dapat merusak arteri, membuatnya lebih mudah menyempit dan terbentuk plak yang dihubungkan dengan munculnya aterosklerosis. Oleh karena itu terapi hipertensi penting dalam mencegah pembentukan aterosklerosis. Sehingga *American Journal of Medical Science* mengatakan bahwa terapi hipertensi memiliki efek anti-aterogenik.<sup>53</sup>

## **2.5 Penilaian Status PAP**

### **2.5.1 Diagnosis PAP**

Evaluasi pasien dengan suspek PAP membutuhkan riwayat yang difokuskan pada eksklusi dari pseudo-claudication dan sebab non vaskular lainnya. Melihat lokasi, waktu, onset, dan durasi dari gejala seperti klaudikasio. Mengetahui faktor yang memperingan atau memperberat gejala, dan ada tidaknya

jaringan iskemik. Mayoritas pasien (90%) tidak menunjukkan gejala klaudikasio intermiten yang tipikal.<sup>28</sup>

Pasien dengan gangguan pembuluh darah dapat didiagnosis secara anatomi dengan akurat menggunakan teknik diagnostik vaskular noninvasif modern misalnya, *ankle-brachial index*, *segmental pressure measurement*, *treadmill exercise testing*, *pulse volume recording*, *doppler ultrasonography*, *duplex ultrasound imaging*, *magnetic resonance angiography*, *computed tomographic angiography*, *contrast-enhanced angiography*.

#### **2.5.1.1 Ankle-Brachial Index**

*Ankle Brachial Index* (ABI) adalah tes skrining vaskular non invasif untuk mengidentifikasi penyakit arteri perifer. ABI memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang sangat baik untuk mendeteksi PAP.<sup>4</sup> Selain itu, ABI dapat digunakan sebagai pedoman untuk menentukan keparahan penyakit dan informasi prognosis mengenai komplikasi pada tungkai. Pengukuran ABI ini dapat digunakan secara serial untuk memonitor perjalanan penyakit.<sup>4</sup>

ABI merupakan standar diagnosis PAP untuk pengobatan klinis atau studi epidemiologi dan memberikan informasi yang berguna untuk menyelamatkan tungkai bawah, penyembuhan luka dan perkiraan survival pasien.<sup>3</sup> Penelitian epidemiologi Jerman menunjukan bahwa pada pemeriksaan ABI pada 6.880 pasien dengan usia  $\geq 65$  tahun terdapat 21% pasien yang terdiagnosis PAP baik asimtomatik maupun simptomatik. Pemeriksaan ABI dapat dilakukan pada populasi dengan risiko sebagai skrining.<sup>5</sup> ABI juga dapat digunakan sebagai

marker untuk prognosis gangguan kardiovaskuler meskipun tidak ditemukan gejala PAP.<sup>54</sup>

Kebanyakan pasien PAP (>50%) adalah asimtomatik sehingga pemeriksaan dengan ABI merupakan pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan oleh ACCF/AHA sebagai alat diagnosis utama PAP. Diagnosis PAP dengan menggunakan *Ankle Brachial Index* (ABI) merupakan pemeriksaan yang mudah dilaksanakan dalam praktek umum.<sup>5</sup>

Batas ABI yang digunakan untuk diagnosis PAD adalah  $\leq 0,9$ .<sup>3,19</sup> Batas ini menurut penelitian memiliki sensitifitas dan spesifisitas >90% untuk mendiagnosis PAP dibandingkan dengan angiografi.<sup>54</sup> Sensitifitas dari ABI untuk mendiagnosis PAP dengan >50% stenosis adalah 95%, dan spesifisitasnya 100%. Pada penelitian meta analisis terbaru, sensitifitas dan spesifisitas pada ABI <0,90 untuk diagnosis PAP adalah 75% dan 86%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai ABI berguna untuk mengidentifikasi stenosis berat pada praktisi klinis.<sup>3</sup> Pada pasien dengan DM, pasien dengan lesi distal pada orang tua, dan pasien dengan stenosis ringan kurang dari 75%, diagnosis dengan nilai ABI menurun.<sup>3</sup>

**Tabel 6.** *Ankle-Brachial Index and Severity of Peripheral Arterial Disease*<sup>55</sup>

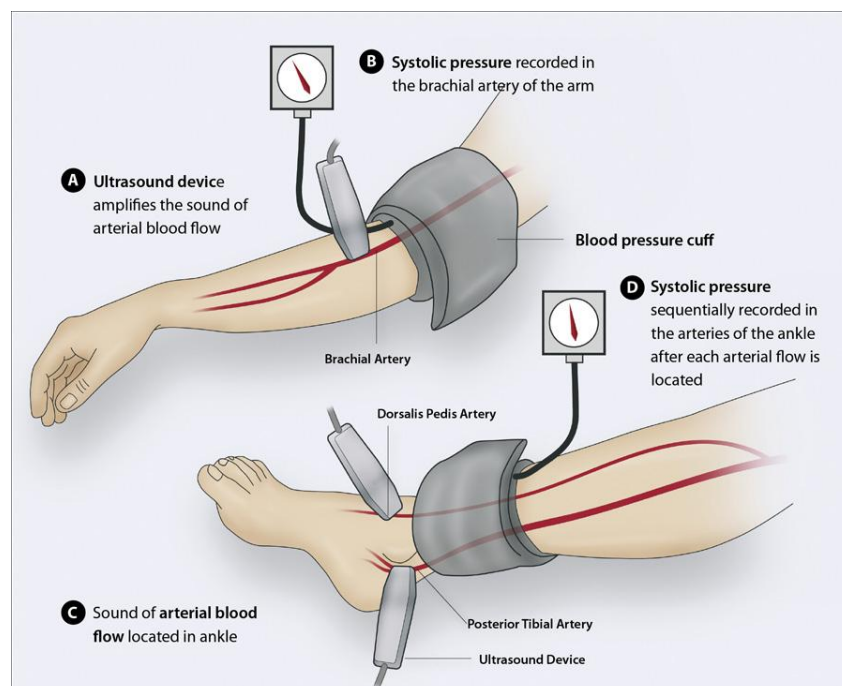
Ankle-Brachial Index	Severity
>1.30	Noncompressible (calcific vessel; diabetes, chronic renal insufficiency, and older age)
0.91-1.30	Normal
0.71-0.90	Mild
0.41-0.70	Moderate
0-0.40	Severe

ACC / AHA merekomendasikan bahwa pengukuran ABI sebaiknya dilakukan pada<sup>5</sup>

- 1) Individu yang diduga menderita gangguan arteri perifer karena adanya gejala *exertional leg* atau luka yang tidak sembuh.
- 2) Usia  $\geq 65$  tahun.
- 3) Usia  $\geq 50$  yang mempunyai riwayat DM atau merokok.

### 2.5.1.2 Prosedur Penggunaan ABI

ABI dapat dilakukan dengan menggunakan sebuah Doppler gelombang kontinyu, tensimeter dan manset untuk mengukur tekanan darah brakialis dan pergelangan kaki.<sup>54</sup> Jika dilakukan oleh profesional yang terlatih, menggunakan peralatan yang tepat, dan mengikuti prosedur berbasis penelitian, ABI yang diperoleh menggunakan Doppler saku setara dengan Tes pembuluh darah di laboratorium untuk mendeteksi PAP.<sup>56</sup>



Gambar 11. Pemeriksaan ABI<sup>54</sup>

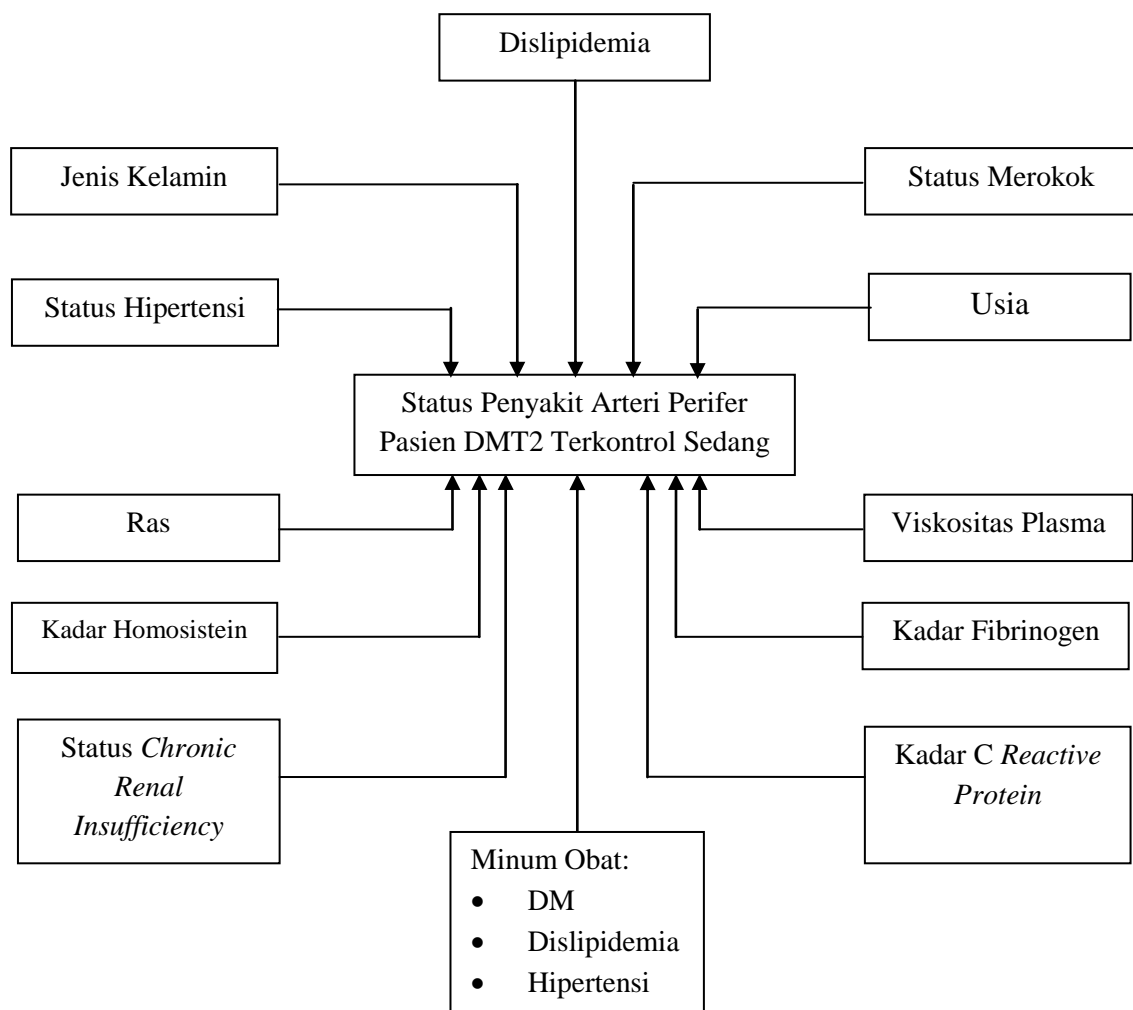
Pada pelayanan kesehatan primer, dimana alat doppler tidak selalu ada, ABI yang diukur dengan stetoskop merupakan pendekatan alternatif yang dapat dilakukan. Sebuah penelitian yang membandingkan ABI yang diukur dengan stetoskop dan ABI yang diukur dengan Doppler memberikan informasi bahwa nilai keduanya ternyata berkorelasi baik, sehingga pengukuran ABI dengan stetoskop dapat digunakan sebagai alat skrining PAP pada pelayanan kesehatan primer.<sup>57</sup>

#### Persiapan Pasien dan Lingkungan<sup>58</sup>

- 1) Menanyakan kapan terakhir merokok, mengkonsumsi kafein ataupun alkohol; apakah ada aktivitas berat yang baru saja dilakukan sebelumnya, dan adanya nyeri. (Catatan: Jika memungkinkan, menyarankan pasien untuk menghindari stimulan atau latihan berat selama satu jam sebelum tes.)
- 2) Melakukan pengukuran ABI di tempat yang tenang, lingkungan yang hangat untuk mencegah vasokonstriksi arteri ( $21-23 + 1^{\circ}\text{C}$ ).
- 3) Hasil ABI terbaik akan diperoleh ketika pasien santai, nyaman, dan dengan keadaan kandung kemih yang kosong.
- 4) Menjelaskan prosedur kepada pasien.
- 5) Melepaskan kaus kaki, sepatu, dan pakaian yang ketat untuk penempatan manset dan memberi akses ke daerah yang akan dipulsasi oleh Doppler.
- 6) Menempatkan pasien pada posisi terlentang, memberikan satu bantal kecil di belakang kepala pasien untuk kenyamanan pasien.

- 7) Sebelum penempatan manset, memberi pelindung/ penghalang (misalnya, bungkus plastik) pada ekstremitas jika terdapat luka atau perubahan integritas kulit)
- 8) Menempatkan manset pada lengan sekitar 2-3 cm di atas fossa cubiti dan maleolus di pergelangan kaki
- 9) Memastikan pasien merasa nyaman dan mempersilakan pasien beristirahat selama minimal 10 menit sebelum pengukuran ABI untuk menormalkan tekanan darah.

## 2.6 Kerangka Teori



**Gambar 12.** Kerangka teori

Variabel-variabel diatas adalah hal-hal yang berhubungan dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang menurut beberapa kepustakaan. Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia, peningkatan asam lemak bebas, dan resistensi insulin. Hal tersebut membuat *stress oxidative* meningkat, aktivasi C protein kinase, dan aktivasi *Receptor for Advanced Glication End Product* yang mempengaruhi endotel sehingga terjadi vasokonstriksi, inflamasi, dan trombosis. Pengaruh yang diberikan kepada endotel akan mempercepat terjadinya aterosklerosis.

Dislipidemia ditandai dengan tingginya kadar VLDL, LDL dan rendahnya HDL yang akan disertai juga dengan peningkatan TG. Lipoprotein-lipoprotein yang diperkaya dengan TG akan memicu pembentukan *small dense lipoproteins* baik LDL maupun HDL. *Small dense* LDL merupakan lipoprotein yang sangat aterogenik.

Variabel-variabel lain yang berhubungan dengan status PAP adalah hipertensi, merokok, usia, ras, jenis kelamin. Hipertensi berhubungan dengan status PAP melalui mekanisme hiperplasia neointimal. Merokok menyebabkan peningkatan CO darah sehingga terjadi hipoksia endotel selain itu merokok juga meningkatkan reaktivitas platelet sehingga mudah terjadi trombus. Zat-zat yang ada dalam rokok bersifat toksik bagi endotel. Usia >65 tahun berhubungan dengan peningkatan PAP, karena semakin lamanya terhadap paparan faktor-faktor aterogenik dan faktor kumulatif penuaan terhadap pembuluh darah. Jenis kelamin pria lebih banyak dijumpai PAP dan klaudikasio intermiten daripada wanita. Ras

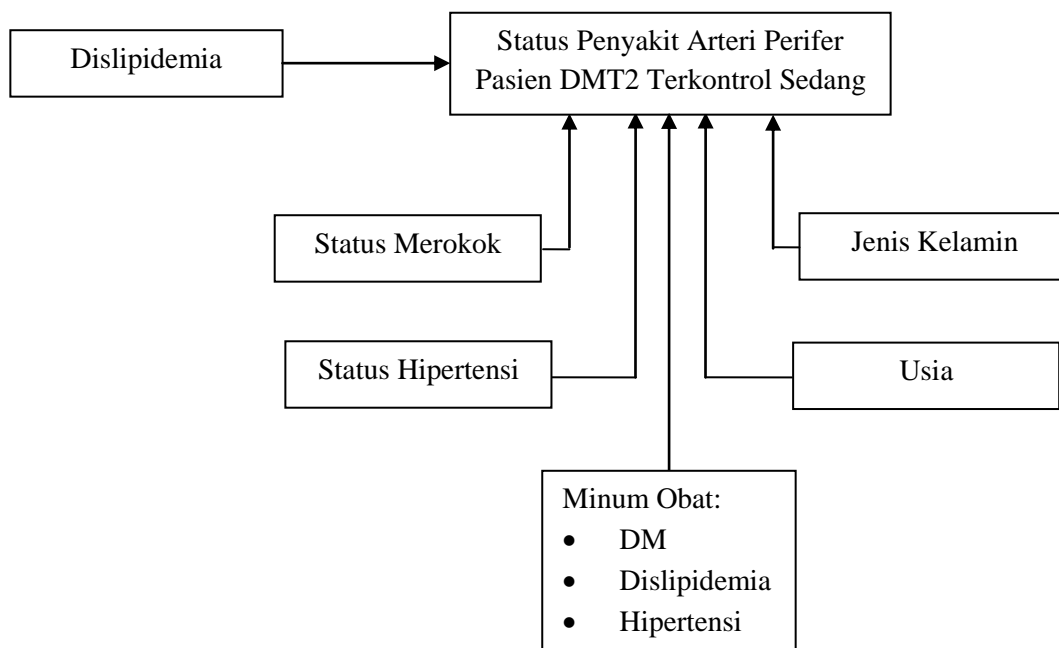


kulit hitam non hispanik menurut beberapa penelitian dijumpai lebih banyak yang memiliki nilai ABI <0.90.

Kadar homosistein, kadar fibrinogen, viskositas plasma, kadar *C reactive protein* dan *chronic renal insufficiency* juga berhubungan dengan status PAP. Keadaan hiperhomosistein merupakan kondisi yang sitotoksik terhadap endotel sehingga dapat terjadi kerusakan dan gangguan endotel. Kadar fibrinogen plasma berkaitan dengan risiko trombosis. Viskositas plasma yang meningkat dimana terjadi peningkatan hematokrit menurut beberapa penelitian didapatkan pada pasien PAP. CRP merupakan biomarker dari inflamasi dan proaterosklerosis sehingga dengan meningkatnya CRP maka dapat menunjukkan prediksi pre klinik terhadap aterosklerosis. *Chronic renal insufficiency* berhubungan dengan PAP khususnya pada wanita post menopause. Selain itu, konsumsi obat seperti obat DM, obat dislipidemia, dan obat hipertensi juga berhubungan dengan pencegahan aterosklerosis dan perbaikan aterosklerosis.

Tidak semua variabel yang mempengaruhi PAP dapat diteliti dalam penelitian ini. Variabel kadar fibrinogen, homosistein, CRP dan viskositas plasma tidak dilakukan penilaian karena keterbatasan waktu dan kemampuan peneliti. Variabel ras dianggap dalam ras yang sama. Variabel status *chronic renal insufficiency* akan dieksklusikan pada penelitian ini.

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 13.** Kerangka konsep

## 2.8 Hipotesis

### 2.8.1 Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan bermakna antara dislipidemia dengan status PAP pada pasien DM tipe 2 terkontrol sedang.

### 2.8.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kolesterol total dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang.
- 2) Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HDL dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang.
- 3) Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar LDL dengan status PAP pada pasien DMT2 terkontrol sedang.

- 4) Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar trigliserid dengan status PAP pada pasien DM2 terkontrol sedang.